

Title	酸化ゲルマニウム果糖液及び精製痘苗の Maus X線障害に対する影響について 第2報 酸化ゲルマニウムの毒性及びその末梢血液に対する影響(その2)
Author(s)	鶴見, 登
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1959, 18(11), p. 1505-1516
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/17946
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

酸化ゲルマニウム果糖液及び精製痘苗のマウス

X線障害に対する影響について

第2報 酸化ゲルマニウムの毒性及びその

末梢血液像に対する影響(その2)

東京大学伝染病研究所

痘瘡特別研究室(主任 荒川清二助教授)

鶴 見 登

(昭和33年11月7日受付)

1 緒 論

著者¹⁾は前報に於て及川²⁾によつて試作された酸化ゲルマニウム果糖液(以下ゲ果液と略す)をX線障害マウスに試み、その適当量即ち17mg/cc酸化ゲルマニウム含有ゲ果液(以下17mg/ccゲ果液と略す)0.05cc1日1回8日間皮下注射が比較的好影響を与える事をのべた。又対照の1つとして用いた精製痘苗(以下精痘と略す)も概ね矢追³⁾⁴⁾⁵⁾等のいう如き結果を得た。しかしゲ果液の効果は勿論、その毒性についての検討は充分と云えず、未だ決定的な結論は得られなかつた。そこで著者はさらに多数のマウスについて之等の不備を補し、ゲ果液の効果を実証すると共に、前報同様精痘についても再度検討した。

精痘を用いたマウスX線障害に対する効果の系統的な一連の研究は、まず矢追³⁾により予防的效果を死亡率、体重の増減、造血臓器の組織学的検討によつて報告された。その後矢追⁴⁾は木村等とその治療効果の検討も行い精痘の適応量、投与方法等についても言及している。さらに木村⁵⁾と共に生精痘0.05cc1日1回8日間投与が800r全身照射マウスに対して治療効果を認め、70%の生存率を得たと云う。矢追⁶⁾はその後700r全身照射マウスに対し生精痘の効果をも末梢血液所見より逐日的に観察し、0.05cc8日間投与が白血球の減少

に対して最も有効であるとのべ、同時に病理組織学的にも裏付けを行つている。ついで矢追⁷⁾はこの効果をCole⁸⁾の用いたマウス脾乳剤と比較検討し、両者間に効果の点では骨髓所見から差を認めないとのべ、後に丘¹⁰⁾等と淋巴腺、胸腺、腸管についても精痘の効果をも病理組織学的に実証すると共に、最近³⁰⁾はその作用機序についての研究にすゝみ、その有効部分がウイルスの核酸部分にある事を見ている。以上の如く矢追等による精痘の効果は動物実験で決定的なものとなつた。さらに著者は佐藤¹¹⁾等と精痘を臨床的に応用し白血球は勿論、血小板及び赤血球の増加をも認めている。

一方、ゲ果液に関するX線障害の治療及び予防効果の報告は著者のもの以外全くなく、精痘の如く未だ系統的にその検討も行われていない。そこで前報¹⁾同様精痘を対照として矢追等と同様に行い、之を追試しつゝ前報と同様ゲ果液の毒性を再検しその適応量を決定、伝産 dd 系マウスの100%致死量(LD₁₀₀)及び50%致死量(LD₅₀)を確め、LD₁₀₀以上X線量全身照射による治療効果、LD₅₀X線量全身照射による治療及び予防効果をも検討した。就中血液所見は白血球数及び赤血球数のみでなく、血色素量、血小板数、白血球分類をも検索し、下記の如き興味ある成績を得た。

2. 実験材料及び方法一般

実験動物は伝研産 dd 系マウスの雄で体重20g前後、又一部25g前後のものを使用した。

飼育方法は小麦及び野菜のみで飼育し、大きさ17×30×10cmのアルミニウム製飼育箱に切藁を敷き6～8匹ずつ入れた。

使用したゲ果液は石炭総合研究所で試作した酸化ゲルマニウム含有量50mg/ccのゲ果液で、滅菌は濾過滅菌を行い、無菌試験陰性のものである。精痘は伝研で新しく作製した前報同様の生精痘で、その力価はグロート法の矢追変法⁴⁰で10万倍稀釈迄0.2cc10進階段稀釈皮内接種を行い、10万倍稀釈で家兎皮膚に8～10mmの発痘を認めたものである。両薬剤は4℃氷室に保存した。両薬剤の投与方法はすべて1日1回皮下注射を行った。

X線発生装置は前報と同一のもので東芝TX-200型連続自己整流方式深部治療用のもので、照射条件は管電圧200KV P、管電流20mA、濾過板0.5mmAl+0.5mmCu、半価層0.8mmCu、距離40cm、照射野10×10cm、空中分レントゲン33.0r/min(後26.5r/min)である。マウスは木製の10×10×5cmの箱に5～6匹入れてガーゼで覆いその上から全身照射した。

3. 実験成績

実験(1).ゲ果液のマウスに対する毒性の再検討 a

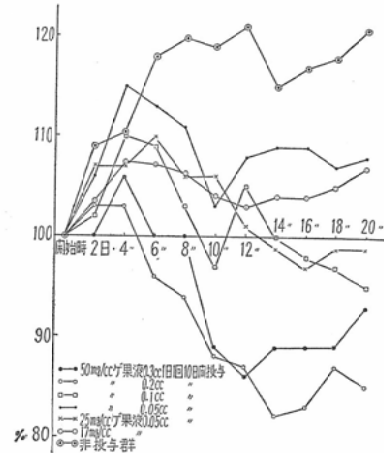
伝研産 dd 系マウスに対するゲ果液の毒性を再検討するため種々の濃度のゲ果液を作製し、逐日皮下投与を行い、体重の推移、死亡状況等の検査を行った。

実験方法. 体重13～16gのマウスを5匹ずつ一群とし次の如き実験群及び投与方法とした。即ち第1群50mg/cc 酸化ゲルマニウム含有ゲ果液(以下50mg/ccゲ果液と略す。他の濃度もこれに準ずる)0.3cc1日1回皮下注射、第2群同じく0.2cc皮下注射、第3群同じく0.1cc皮下注射、第4群同じく0.05cc皮下注射、第5群25mg/ccゲ果液0.05cc皮下注射、第6群17mg/ccゲ果液0.05cc皮下注射、第7群非投与対照の7群でゲ果液投与期間は10日間とし、20日間の経過を観察した。又体

重の測定は2日毎に行つた。

実験結果. 体重の逐日的推移は図1の如く開始時を100とした場合の増加率では(以下体重の推移はすべてこれに準ずる)第1群は8日目まで生存が1匹となつているが、12日目が86を示し、20日

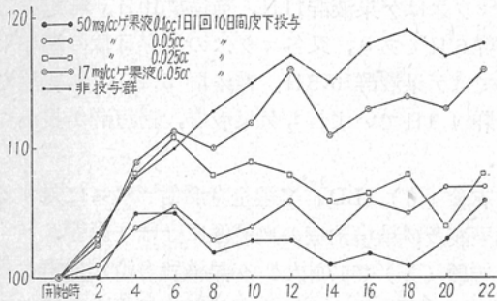
図1 実験1:ゲ果液のマウスに対する毒性の再検討 a. 体重推移(開始時を100とする)



目では93であつた。第2群は4日目103であつたが、6日目96、8日目94、10日目88、14日目82となり、20日目では85であつた。第3群は2日目及び4日目に102、110と増加したが、その後109、103、97と減少し、さらに14日目100、18日目97、20日目95となつた。以上の3群に反し第4群は2日目106、4日目115、6日目113と増加し、以後111、103となり20日目には108で開始時より常に増加していた。又第5群では6日目迄107、107、110と増加したが、その後106、106、101、99、97、99で20日目は99となり開始時と殆んど差を認めなかつた。第6群は6日目迄103、107、107であつたが、その後12日目迄に106、104、103となり20日目には107であつた。第7群は12日目迄に121と増加し20日目も同様121であつた。以上要するに非投与対照に比して第1群、第2群、第3群共に体重減少が著明であり、第4群第6群が減少が少かつた。

マウスの死亡状況も投与量の多い第1群が6日目迄に $\frac{4}{5}$ 、第2群が9日目迄に $\frac{2}{5}$ 、第3群が12

図2 実験2；ゲ果液のマウスに対する毒性の再検討
 討 b. 体重推移 (開始時を 100 とす)



日目に $1/5$ を認めて居る。しかし他の群には死亡マウスを認めなかつた。

実験(2). ゲ果液のマウスに対する毒性の再検討 b

著者は本実験には20g前後のマウスを予定しているので、今回はさらに実験(1)と同様の方法で伝研産 dd 系マウスの20g前後のものについて再度毒性の検討を行った。

実験方法. 実験は第1群50mg/cc ゲ果液 0.1cc 1日1回皮下注射, 第2群同じく0.05cc, 第3群同じく0.025cc, 第4群17mg/cc ゲ果液0.05cc, 第5群非投与対照の5群で, 各群マウス数5匹とした。体重は2日毎に計量し, 22日間観察した。尚今回は終了後剖検し, 肝, 脾, 腎, の病理組織標本作製し, その所見についても検索した。

実験結果. 体重の逐日的推移は図2の如くで, 第5群は2日目から12日目迄に 104, 108, 110, 113, 115, 117と増加し, その後少しく増減はあるが22日目は 118であった。これに対してゲ果液投与の第1群は4日及び6日目に夫々 105となつたがその後多少の増減を示して22日目には 106となつている。又第2群は6日目に 105となり同様多少の増減を示して22日目に 107となつている。第3群も同様6日目迄 111と増加したが, その後わずかに変動して22日目は 108であった。しかし第4群では6日目 111を示し, その後わずかずつ上昇して22日目には 116となり第5群にもつとも近ずいた。即ちゲ果液投与群中では第4群の17mg/ccゲ果液0.05cc 1日1回10日間皮下注射が非投与

対照に最も近い体重の推移を示し, 又他投与群よりもすぐれて居り毒性が比較的少い量である事を再度確認する事が出来た。尚病理組織学的所見は実験終了後ではあつたが, 肝, 脾, 腎には全く異常所見を認めなかつた。

実験(3). 伝研産 dd 系マウスの LD₅₀ X線量の検討.

著者の如くマウを用いてX線照射後その生存マウスについて逐日的に薬剤の影響を見んとするには, マウスの LD₅₀ X線量の検討が必要となつて来る。前報¹⁾ではこの検索を行はなかつたので今回これを実施した。

実験方法. マウスを5匹ずつ1群として, 800r, 700r, 600r, 500r, 400rの各線量で全身照射し, その後21日間飼育して死亡状況を観察した。使用マウスは体重25g前後の雄のみである。

実験結果. 800r 照射の場合は照射後4~5日間に体重の著明な減少, 食欲不振, 立毛, 下痢等を生じてすべて死亡した。700r 照射でも同様の状況で5~6日間で全滅した。600r では10日目迄に $3/5$ の死亡を見, 500r では $2/5$ の死亡を認めた。しかし 400r では全部生存した。即ちマウスの死亡状況は 800r $5/5$, 700r $5/5$, 600r $3/5$, 500r $2/5$, 400r $0/5$, でその LD₅₀ は Behrens 法での計算では 550r であつた。

実験(4). 伝研産 dd 系マウス(雄)の白血球及び赤血球数の検討.

今回の研究遂行上, 著者の使用する伝研産 dd 系マウスの白血球及び赤血球数の検討が必要と考えられたので以下の如く検索を行った。

実験方法. 伝研産 dd 系マウスの雄で同一日時に生れた体重20g前後のもの 100匹について検討した。採血は尾静脈より行つた。

実験結果. 白血球数は 1mm^3 につき 6,000~18,800, 平均 9,952であり, 赤血球数は 1mm^3 につき $650 \times 10^4 \sim 10000 \times 10^4$, 平均 922×10^4 であつた。

実験(5). LD₁₀₀ 以上X線量照射マウスに対するゲ果液及び精痘の治療実験.

実験方法. LD₁₀₀ 以上の 800r 全身照射を行

図3 実験5; LD_{100} 以上X線量(800r)全身照射マウスに対するゲ果液及び精痘の治療—体重の推移(照射前を100とす)

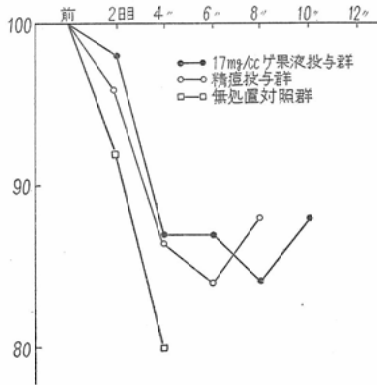
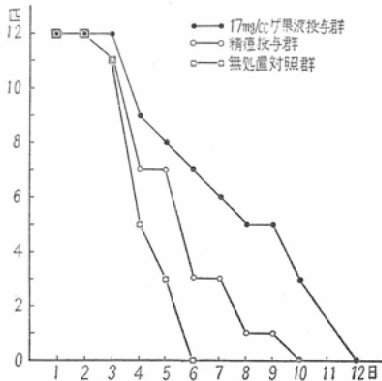


図4 実験5; LD_{100} 以上X線量(800r)全身照射マウスに対するゲ果液及び精痘の治療—生存マウス数の推移



い、17mg/cc ゲ果液及び精痘を夫々照射直後より0.05cc皮下注射し、8日間毎日1回投与した。実験群は17mg/cc ゲ果液群、精痘群、無処置対照群の3群で、マウスは25g前後の雄12匹ずつである。体重の測定は2日毎に行つた。

実験結果。体重の逐日的推移は図3の如くで17mg/cc ゲ果液群は2日目98、4日目87と減少し、6日目も87であつたが、8日目84、10日目88となり全滅した。精痘群も2日目96、4日目87、と減少し、8日目には88で以後全滅した。無処置対照群は2日目92、4日目80となり以後全滅した。生

存率は800rと云う高X線量のためか、3群とも生存マウスを認めなかつたが、図4の如く最長生存マウスはゲ果液群11日、精痘群10日、無処置対照群6日であり、又各マウスの生存日数の調和平均ではゲ果液群6.5日、精痘群5.1日、無処置対照群4.4日ですけれどもゲ果液群、精痘群が長かつた。

実験(6)。 LD_{50} X線全身照射マウスに対するゲ果液及び精痘治療の血液像に及ぼす影響。

実験(5)で17mg/cc ゲ果液投与群が他群に比し体重の減少少く且つ生存日数の延長を認めたので、その経過を逐日的に観察するため LD_{50} の550rで同様の検討を行つた。

実験方法。X線量550r全身照射。実験群は17mg/cc ゲ果液群、精痘群、無処置対照群の他に、非X線照射無処置対照群(以下正常群と略す)の4群を置き、マウスは伝産 dd 系マウスの雄で20g前後のものを用いた。マウス群は精痘群19匹、他群は20匹である。薬剤投与は全身照射直後より行い17mg/cc ゲ果液0.05cc、又は精痘0.05cc皮下注射を1日1回8日間連続投与した。無処置対照及び正常群は何も投与しなかつた。体重は3日毎に計量し、5日目、10日目、15日目、20日目の4回にわたり各群の生存マウスを4匹えらび、白血球数、赤血球数、血色素量、血小板数、白血球百分比等を検討した。採血は尾静脈より行い、特に血色素量の測定は小宮¹²⁾の如く15分以上38°C加温後に行つた。又血小板数はFonio氏法を用いて検討した。尙血球数の推移は一部実験(4)の平均値を標準として検討を行つた。

実験結果。体重の推移は図5の如くでゲ果液群は3日目90、6日及び9日目82及び77で減少を示したが、その後79、89、105と増加した。精痘群は3日目92、6日及び9日目共に85と減少し、その後91、96となり18日目は101であつた。これに対して無処置対照群は91、80、75と減少したが、その後も86、83、88であり、ゲ果液及び精痘群ほど恢復しなかつた。一方、正常群は少しく変動はあつたが、18日目には111であつた。

血液所見中の白血球数の推移は図6の如く

図5 実験6; LD₁₀ X線量 (550r) 全身照射マウスに対するゲ果液及び精痘治療の影響—体重の推移 (照射前を100とす)

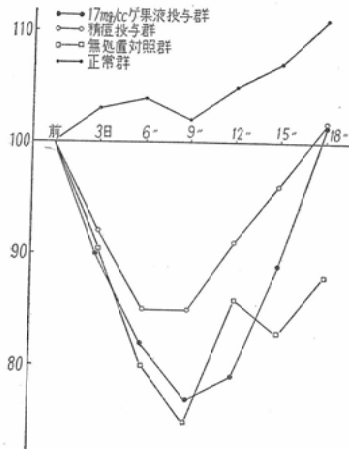
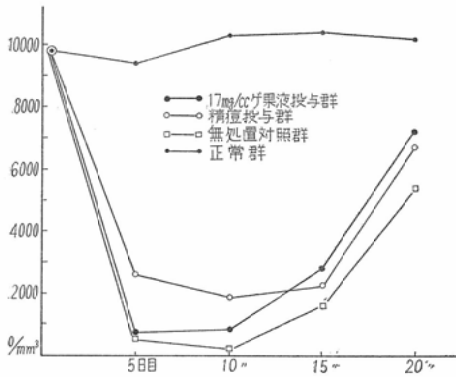
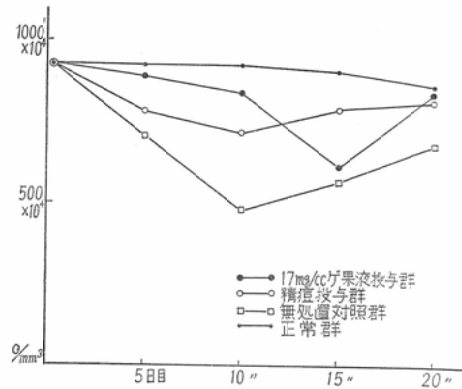


図6 実験6; LD₁₀ X線量 (550r) 全身照射マウスに対するゲ果液及び精痘治療の影響—白血球数の推移



で、ゲ果液群5日目平均 800/mm³ (以下平均及び/mm³ を略す)、10日目 800、15日目2,800、20日目 6,400であり、精痘群は2,600、10日目1,925、15日目 2,250、20日目 6,650であつた。又無処置対照群は5日目 750、10日目 350、15日目1,700、20日目 5,500であり、正常時は夫々 9,400、10,350、10,425、10,250であつた。即ち、正常群は著者が実験(4)で行つた平均 9,952と殆んど差なく勿論逐日的な変動を認めないが、他の3群は5日目、10日目にかけて著明な減少を示し、10日目より各群恢復の兆を認め、20日目には殆んど恢復した。

図7 実験6; LD₁₀ X線量 (550r) 全身照射マウスに対するゲ果液及び精痘治療の影響—赤血球数の推移



しかし3群中精痘群の減少が最も少かつた。又、赤血球数の推移は図7の如くで、ゲ果液群5日目 895×10⁴ (以下10⁴ は略す)、10日目 837、15日目 616、20日目 840であり、精痘群は夫々 799、718、790、829であつた。これに対して無処置対照群は5日目 705、10日目 489、15日目 584、20日目 659であり、正常群は夫々 925、925、906、862であつた。即ち実験(4)の平均 922×10⁴ に比し正常群は差を認めないが、他3群では多少差が見られ、特に無処置対照群は10日及び15日目に著明に減少した。ゲ果液群は精痘群と共に比較的減少は少かつた。尚ゲ果液群の15日目は1匹高度の貧血を示すものがあり、その為平均値が下つたのである。血色素量の推移は図8の如くゲ果液群は5日目87% (以下%を略す) 10日目81、15日目68、20日目88であり、精痘群は夫々84、84、85、86であつた。これに対して無処置対照群は5日目75、10日目57、15日目61、20日目72であり、正常群は夫々98、96、89、90であつた。即ち正常群と他3群を比較すると無処置対照群は10日目、15日目と著明に減少しているが、ゲ果液群及び精痘群は比較的減少は少く、20日目には殆んど恢復している。血小板数の推移は図9の如くでゲ果液群は5日目 28.3×10⁴ (以下10⁴ を略す)、10日目 9.3、15日目60.2、20日目 35.6であり、精痘群は夫々53.5、16.6、30.5、

図8 実験6; LD₁₀ X線量 (550r) 全身照射マウスに対するゲ果液及び精痘治療の影響—血色素量の推移

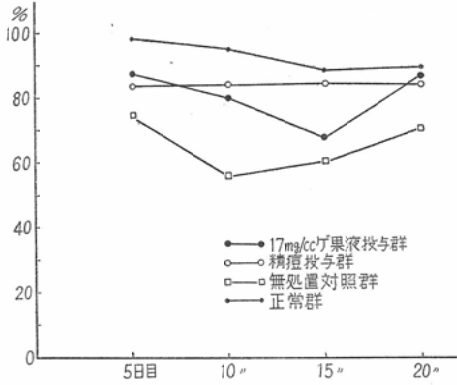
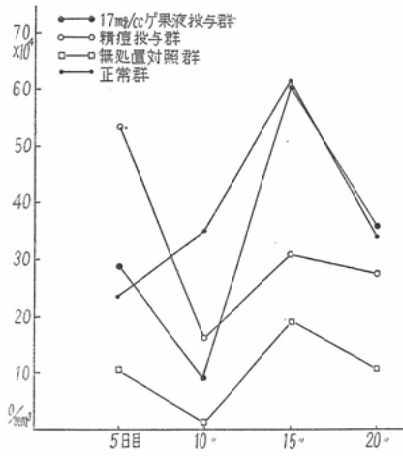


図9 実験6; LD₁₀ X線量 (550r) 全身照射マウスに対するゲ果液及び精痘治療の影響—血小板数の推移



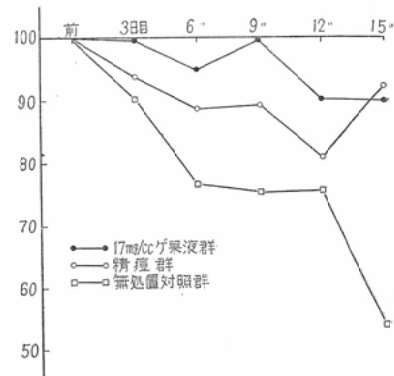
22.4であつたが、無処置対照群は5日目10.6、10日目2.6、15日目19.5、20日目11.1であり、正常群は夫々23.5、32.8、60.3、28.9で各群とも相当の変動を認めた。そこでこの正常群16匹の平均値36.3(16.0~95.0)と比較すると、無処置対照群が最も減少著明であり、ゲ果液群及び精痘群の減少がそれに比し少い事が判明した。白血球の分類所見は5日目のゲ果液群及び無処置対照群、10日目の無処置対照群が塗抹標本上白血球が少く分類が

充分で、その逐日的な推移は不確実であつたが、傾向としては5日目の精痘群は正常群に比し淋巴球の減少が見られ、中性好白血球のやゝ増多が認められた。10日目も殆んど同様であつたが、15日目はさらに淋巴球が減少し、中性好白血球が増多を示し、20日目もほぼ同様の所見であつた。ゲ果液群は5日目不能であつたが10日ではやはり淋巴球の減少が見られ、20日目にはさらに淋巴球が減少し、中性好白血球の増加が認められた。無処置対照群もやはり20日目では淋巴球の減少、中性好白血球の増加を認めている。即ち3群とも恢復期の20日目頃にはすべて中性好白血球の増多により、白血球数の恢復がみられた。

実験(7). LD₅₀ X線量全身照射マウスに対するゲ果液及び精痘の予防による血液所見に及ぼす影響。

実験方法. 今回は550r 全身照射前24時間に17 mg/cc ゲ果液0.05cc 又は精痘0.05cc 1回皮下注射

図10 実験7; LD₁₀ X線量 (550r) 全身照射マウスに対するゲ果液及び精痘予防の影響—体重の推移 (照射前を100とす)



不し、ゲ果液群、精痘群、無処置対照群の3群を置き、夫々の影響を照射後1、5、10、15日と逐日的に血液所見その他について検討した。マウスは実験(6)と同様伝産 dd 系の同一日時に生れた雄のみで体重20g前後のものである。マウス数はゲ果液群19匹、他群は20匹である。体重は3日毎に計量し、検血は各群の生存マウス4匹ずつえらび実施した。その他は実験(6)と同様であ

図11 実験7; LD₁₀X線量(550r)全身照射マウスに対するゲ果液及び精痘予防の影響—白血球数の推移

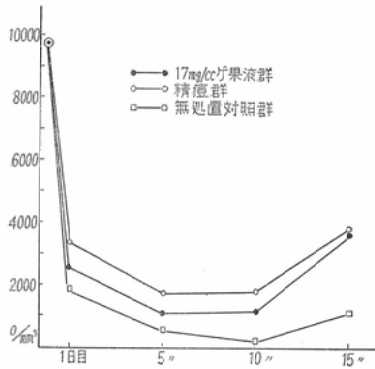


図12 実験7; LD₁₀X線量(550r)全身照射マウスに対するゲ果液及び精痘予防の影響—赤血球数の推移

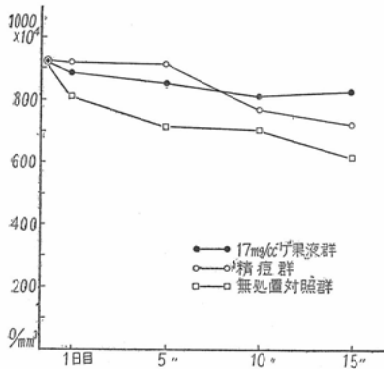


図13 実験7; LD₁₀X線量(550r)全身照射マウスに対するゲ果液及び精痘予防の影響—血色素量の推移

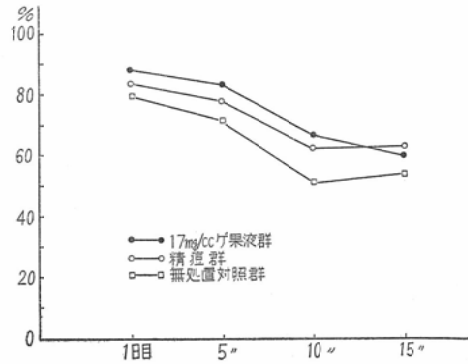
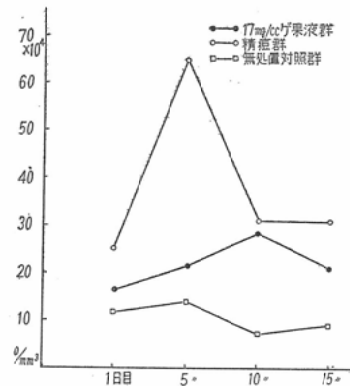


図14 実験8; LD₁₀X線量(550r)全身照射マウスに対するゲ果液及び精痘予防の影響—血小板数の推移



る。

実験結果。体重の推移は図10の如くでゲ果液群は3日目100, 6日目95, 9日目100であるが, 12及び15日目には共に90であった。精痘群は3日目94, 6日目88となり, 12日目81と減じたが, 15日目は93であった。これに比し無処置対照群は3日目91, 6日目76と減少し, 9日目及び12日目は夫々71となり15日目は54と著減した。即ちゲ果液群及び精痘群は無処置対照群に比し常に体重減少が軽く, 無処置対照群は逐日的に常に他群より劣った。

血液所見の中で白血球数の推移は図11の如くでゲ果液群は1日目2,575, 5日目1,300, 10日

目1,800, 15日目3,300であり, 精痘群は夫々3,400, 1,750, 1,400, 3,300であった。これに対して無処置対照群は1日目1,975, 5日目600, 10日目400, 15日目1,150で, 3群とも同傾向を示し著明な差を認めなかったが, 精痘群がやや減少が軽かった。赤血球数の推移は図12の如くでゲ果液群1日目896, 5日目860, 10日目809, 15日目826であり, 精痘群は夫々920, 917, 783, 719であった。これに対して無処置対照群は1日目809, 5日目727, 10日目707, 15日目629であった。即ち, 無処置対照群に比しゲ果液及び精痘群がわずかに恢復が早いと云える程度であった。血色素量の推移は図13の如くでゲ

果液群 1 日目78, 5 日目73, 10 日目59, 15 日目62 であり, 精痘群は夫々74, 68, 63, 62であつた。しかし無処置対照群も夫々71, 64, 53, 55で3群間に差を認めなかつた。血小板数の推移は図14の如くでゲ果液群 1 日目16.3, 5 日目21.3, 10 日目23.2, 15 日目16.4であり, 精痘群は夫々27.1, 64.6, 25.8, 25.7であつた。これに比し無処置対照群は 1 日目12.3, 5 日目13.8, 10 日目 7.2, 15 日目 8.6であり, 精痘群は勿論ゲ果液群も共にすぐれていた。白血球分類所見は実験(6)と同様に一部白血球減少が著明で分類不能例があり正確な推移は不明であるが, ゲ果液群は 1 日目淋球の減少が見られ5 日目やや増加したがその後再び減少した。精痘群も殆んど同様の所見であり, 無処置対照群と差を認めず, 中性好白血球が増加する傾向が見られた。

4. 総括並びに考按

稀元素であるゲルマニウムは D.I. Mendelejeff の元素周期律表のほゞ中間に位し, 第4族のケイ素とズブの中間, 第4周期のガリウムと砒素との間にあり, 1886年 Winkler の発見したものである。このゲルマニウムの化学的性質については現在よく知られている。しかしその生物学的性質については殆んど報告を見ず, わずかに酸化ゲルマニウム (Ge O_2) が造血作用を有し且つ貧血に効果を認めたと云う Hammett⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾等, Müller⁽¹⁶⁾等, Kast⁽¹⁷⁾等及び大竹, 増田⁽¹⁸⁾の報告を見る程度である。著者はこの所見に基き X線障害によつて生じる血液障害, 就中貧血に対して酸化ゲルマニウムの影響を検討した。その結果は上述の如くで一応期待がもてるように思われる。ゲ果液は著者がはじめて用いたもので動物に対する影響は全く不明であつた。特に薬剤投与の場合考慮すべき毒作用については前報⁽¹⁾にも述べた如く, ある程度副作用が見られたので, 今回はさらに詳細に検討した。その結果大量投与の場合はマウスに対して致死的作用を有するものゝ様である。即ち15g前後のマウスでは50mg/ccの0.3ccを4~5回投与計60~75mgのゲルマニウム量で死亡し, 又50mg/ccの0.2ccで5~8回投与計50~80mgで, 50

mg/ccの0.1ccで55mgで死亡している。結局50~80mg(マウス1kgに対して3,333~5,333mg)が15g前後の dd 系マウスの致死量となるようである。しかし20g前後の同種マウスを用いて行つた成績では最高50mg(1kg当り2,500mg)では体重の減少は認められたが, 死亡はなく病理組織学的にも異常を見ず毒性は少い。中でも17mg/ccゲ果液は最も毒性が少く, その0.05cc 10日間皮下注射, 即ちゲルマニウム量8.5mg, 体重1kg当り425mgが体重の推移その他から見て適当量と考えられた。Müller⁽¹⁶⁾も酸化ゲルマニウムをモルモットに皮下投与しその致死量は体重1kg当り約580mgであるとのべている。しかし著者の場合はこれより多く, 致死量は1kg当り約3,000mgであつた。これはマウスとモルモットによる差にあるのか, 投与した薬剤の差によるのか不明であるが, しかしいずれにしても皮下注射ではゲ果液の毒性が少いようである。

一方, 予備実験の一つとして伝研産 dd 系マウスの LD₅₀ 及びその血球数について検討したが, LD₅₀ は 550r 附近であつた。これは木林⁽¹⁹⁾が著者と同様の多数の伝研産 dd 系マウスを用いて行つた LD₅₀ の 550.4r と一致する。綿貫⁽²⁰⁾も雑種マウスの LD₅₀ は 560.1r であつたと云い, これも大体一致している。Trentin⁽²¹⁾によると CB A 系マウスでは LD₅₀ が 600r だと云う。著者は伝研産 dd 系マウス 100匹について白血球数及び赤血球数についても検討した。Gowen 等⁽²²⁾はマウスの白血球及び赤血球数にはその生後日数及び系統により差がありと云い, 石井⁽²³⁾等もそれを認めている。又友枝⁽²⁴⁾によれば雌マウスは性周期により赤血球数の変動があり, 実験には雄マウスが安全だとのべ, Goldie⁽²⁵⁾等は採血部位により白血球数に差があるので一定部位からの採血を強調している。以上の如く種々な点を考慮しなければ正確な成績は得られないので, 著者は生れた日時が同一な伝研産 dd 系マウスの雄のみを用い, 特に治療及び予防実験には20g前後のものを使用した。又飼料も常に小麦及び野菜として飼料投与前に尾静脈より採血した。その結果は白血球数 9,9

52/mm³, 赤血球数 922×10⁴/mm³であつた。赤血球数については石井²³⁾等が伝研産 dd 系マウスの雄16~20gのものにつき検討し、平均 964×10⁴/mm³であつたとのべ著者の成績とほぼ一致している。しかし矢追⁶⁾等の報告は20~23gのスイス系マウス25匹について行つた成績では白血球数平均8,000/mm³, 赤血球数平均 650×10⁴/mm³だと云う。又 LD₁₀₀は著者の場合 600r と 700r の間と思われるが、矢追⁶⁾等は 850r 附近であると云う。これは上述の血球数と同様マウスの系統差によるものであろう。同じ dd 系マウスを用いた木林¹⁰⁾の報告では 600r で 100%の死亡を認めたとのべている。

上述の如くゲ果液の適応量, LD₅₀ 及び LD₁₀₀ X線量, 正常血球数を知り得たのでまず LD₁₀₀以上の 800r 全身照射マウスに対する 17mg/cc ゲ果液及び精痘の治療効果を検討した。その結果両薬剤共 1日1回0.05cc 8日間皮下投与では対照に比し何れも生存日数の延長を認め、体重の減少の程度と共にゲ果液は精痘に勝るとも劣らぬ成績を示している。従来著者の如くマウスの生存日数又は生存率から薬剤の効果を検討した報告は前記精痘以外に多数見られる。例えば Patt²⁶⁾によつてその防禦効果を認められているチステインに対し松岡²⁷⁾がその効果が著明であるとのべ、体重20~25gの雄 dd 系マウスを用い、照射前に投与し 417r 全身照射した場合、対照の生存25%に対して80%であつたと云う。又同時にコバルトクロフィリンについても同様検討し40%の生存率を得たと云う。又島²⁸⁾等はペリストンNを用い15g前後の dd 系マウスを用い 700r 全身照射に対する影響を見た所、体重の増加及び生存日数の延長を認めたと云い、木林¹⁰⁾は抗生物質の効果を検討し dd 系マウスの 16g 前後の雄に 500r 照射した結果ではオーレオマイシンの生存率は 37.5%であり、体重23g前後のマウスで 600r 照射ではアクロマイシンがよく 52.6%であつたと云う。永井²⁹⁾もアミン類中、ノルアドレナリンが16~18gのN A—2均一系雌マウスで 700r 照射の場合生存率が対照12.5%に対して 90%であつたと云う。又

Rugh 及び Wang³⁰⁾ はチステナミンをスイス系及び C F I 系マウスにチステインと同様、700r 照射前腹腔内投与した場合、チステナミン群は C F I 系で67%の生存率をみとめ予防効果があつたとのべている。箕³¹⁾等もマウスに亜硝酸ソーダを 500r 全身照射前に腹腔内投与すると生存率が60%となり対照群の10%よりすぐれていたと云う。島³²⁾等は dd 系マウス15~17gでルチンCの治療による効果を検討し 700r 全身照射で8日間皮下投与した所、対照に比し生存日数の延長及び体重減少の回復が早い事をみとめている。又 Trentin²¹⁾ は C B A 系マウスを用いて LD₁₀₀ 以上の 770r 全身照射後同種マウス骨髄及び異種マウス骨髄を混じたものを静脈内に投与すると、生存率及び体重減少は対照に比しすばらしい効果を示し、又同種骨髄のみでも効果が見られたと云う。精痘を用いた矢追⁶⁾等は20g以上のスイス系マウスに対し 800r 全身照射後精痘0.05cc 1日1回8日間皮下投与で70%の生存率を得、対照よりも体重減少が少なかったと云う。以上の諸報告と著者の場合と比較する事は使用したマウスの差、薬剤投与方法の差、X線量の差等により困難であるが、いずれも著者の如く 800r の大量全身照射したものはなく、矢追の 800r でも前述の如くスイス系マウスでは 100%致死量以下であり、著者の LD₁₀₀ 以上のそれとは本質的にことなるので比較は困難である。しかし、いずれにしても X線に対して弱いと考えられる dd 系マウスを使用し 800r と云う大量照射をうけながら尙且つ、対照マウスの生存日数が平均 4.4日に対し、精痘群 5.1日、ゲ果液群 6.5日と延命を見た事、及び体重の減少が対照に比し少いと云う事はゲ果液は勿論、精痘の治療効果を裏付けるものと云えよう。

次に LD₅₀ の 550r 照射マウスについて17mg/cc ゲ果液及び精痘の治療及び予防効果について検討した。LD₅₀ の線量を用いた理由は前報¹⁾にものべた如く、マウスの生死状況よりの観察では不充分であり、逐日的に血液所見の検索を行うのに便利と考えたからである。

即ち、LD₅₀ 全身照射では約50%の生存マウス

があり検索可能である。そこでまず全身照射後ゲ果液又は精痘を0.05cc 1日1回8日間皮下注射し、体重の推移は勿論、照射後5日目、10日目、15日目、20日目の4回生存マウスをえらんで白血球数、赤血球数、血色素量、血小板数、白血球分類を行い対照と比較検討する事が出来た。マウスを用いてX線障害を生ぜしめその血液所見を逐日的に検討した報告はまず矢追²⁰等のものがある。矢追も生精痘を使用しているが、同時に不活化精痘をも用い700rで実施している。又使用マウスも20~23gのスイス系マウスで著者の場合と条件は少しことなるが、投与方法は0.05cc皮下8日間で全量0.4ccで著者と同様である。その結果では赤血球数は11日目迄に対照と差を認めず、白血球数は4~5日目より明らかに差を認め、対照に比し増加の傾向を示したと云う。さらに矢追²⁰等は同じ条件でX線量を450rに下げた場合には赤血球数も9日目より対照に比し増加の傾向を見せ、網状赤血球数の増加も対照より早く、さらに白血球数の増加も6日目より認められ対照に比し著明に回復したと云う。著者の場合も矢追等と同様で白血球数の減少は対照より少く、又赤血球数に対しても同様の結果を得ている。さらに著者の場合は血色素量及び血小板数にも精痘が好影響を与える結果を得ている。この精痘の血色素量及び血小板数に対す影響は著者が佐藤¹⁰と共に臨床的に応用し証明した。一方ゲ果液も精痘と比較し勝るとも劣らぬ結果を示し、特に赤血球数、血色素量、血小板数共に対照よりすぐれていた。特に精痘及びゲ果液の血小板数の増加は興味ある事である。従来 Fonio 氏法では変動がはげしいと云われているが、Jacobson³³)によればマウスの血小板数はFonio 氏法では $98.7 \times 10^4/\text{mm}^3$ であり、Coffin³⁴)によれば $16 \sim 62 \times 10^4/\text{mm}^3$ であると云う。著者の場合同時に行つた正常群16匹の血小板数は $16 \sim 95.0 \times 10^4/\text{mm}^3$ で上記両氏の成績とはゞ一致している。それから見ると精痘群及びゲ果液群は明らかに無処置対照に比し血小板数を増加せしめていると云えよう。又同時に行つた体重の推移も精痘群は減少少く、且つ回復の早い事も認

められ、矢追の成績と一致した結果を認めた。白血球の分類は一部不能例もあり比較が困難であつたが、各群とも最終的には中性好白血球の増加を示し、精痘群は初期に於て淋巴球の減少が少く、矢追等の450r照射時の精痘の効果と同様であつた。他方著者は予防実験の場合も精痘及びゲ果液の効果がある程度認める事が出来た。即ち550r全身照射前24時間に1回のみ17mg/ccゲ果液又は精痘を0.05cc皮下投与し、治療実験同様に1日目、5日目、10日目、15日目について逐日的に血液諸検査を行い体重推移と共に検討した。その結果ゲ果液群は体重減少少く、赤血球数及び血小板数、就中血小板数の増加が見られ、精痘も又白血球数及び血小板数の増加が著明であつた。X線障害に対する予防剤に関する報告には矢追²⁰等が同じ精痘を用いて検討している。即ち幼若マウス(7~8g)を用いて400r照射前24時間に精痘0.1cc1回皮下注射した場合、生存日数の延長、体重減少の少い事を見て居り、又木村⁹も矢追と共にその効果を再検討し、550r及び650r照射で予防効果を多少認めたと云う。しかし以上の報告では逐日的に血液所見の検討を行つていない。又Patt²⁶)がチステインがX線障害の予防剤として有効であると報じ、又Bacq³⁵)もチステナミンがチステインよりさらに有効であるとのべているが、Bacqの報告では末梢血液所見には何等の影響も与えないと云う。又Lorenz³⁶)もチステインには末梢血液所見に対して防禦効果はないと報じている。これ等の報告に比し著者の場合精痘は勿論、ゲ果液群にある程度の効果を認め予防効果をうなずける結果を得た。特に特異と思われる所見は血小板数の増加であろう。この血小板の増加は治療実験でも認められたが、小宮¹²)は血小板の増加を促す薬剤として牛乳の筋注、5%ペプトン液の皮下注射、アドレナリン注射、肝製剤、ビタミンC及びPの投与をあげ、血小板減少性紫斑病の治療についてのべているが、著者の精痘及びゲ果液がこれ等薬剤と同様臨床的に応用可能と考えられ、X線障害のみでなく、他血液疾患に対してもその効果の期待が持たれるのではなかろうか。事実臨床的にはあるが、血小板減少性紫

斑病に一時的にはあるが精痘投与が有効であつた事を佐藤のみとめてゐる。

以上の如く今回の一連の実験の結果、X線障害マウスに対して精痘の治療効果は矢追等と同様に明白であり、さらにゲ果液も精痘に勝るとも劣らぬ好影響を与える事を知つた。又予防効果もある程度期待出来る成績も得る事が出来た。しかしこれ等の成績はあくまで血液所見を主とした検討であり、病理組織学的検討も併せて考按し裏付ける必要がある。病理組織学的所見については後述³⁰⁾する。

5. 結 論

(1) ゲ果液の伝産 dd 系マウスに対する毒性は15g前後の体重の場合、総量50~80mgの酸化ゲルマニウム量で死亡を認めた。しかし20g前後の場合は50mgでも死亡を認めず、17mg/cc ゲ果液0.05cc 1日1回10日間皮下投与が体重の減少少く最も毒性が少かつた。

(2) 伝産 dd 系マウスのX線全身照身によるLD₅₀は550rであつた。

(3) 伝産 dd 系マウスの白血球数は100四平均9,952/mm³、赤血球数は同じく922×10⁴/mm³であつた。

(4) 17mg/cc ゲ果液及び精痘はLD₁₀₀以上X線量800r全身照射マウスに対し、0.05cc 1日1回8日間皮下投与で治療効果を認め生存日数の延長を認めた。

(5) 17mg/cc ゲ果液及び精痘はLD₅₀ X線量550r全身照射マウスに対し、0.05cc 1日1回8日間皮下投与で治療効果を認め、血球数その他のみでなく体重の減少も少く又回復が早かつた。

(6) 17mg/cc ゲ果液及び精痘は550r全身照射マウスに対し、0.05cc照射24時間前1回皮下投与で予防効果を認めた。

終りに荒川清二、佐藤寛六、両博士の御指導及び御校閲を謝し、本研究に助力いただいた原子研究所沼宮内弼雄学士、又援助いただいた同研究所並に科学技術庁及び石炭総合研究所浅井一彦博士、及川浩学士に感謝する。又関東通信病院木村康夫博士、小杉緑朗学士並びに当研究室村上勝俊学兄はじめ研究室員の方々の御助力を

感謝する。尚本論文の一部は第17回日本医学放射線学会(福岡)にて発表した。

文 献

- 1) 鶴見登：日医放誌。18 (11) : 30, 1959. — 2) 及川浩：炭研誌，発表予定。— 3) Yaoi, H., Takei, M. and Maeda, H.: Yokohama Med. Bull. 2 : 35, 1951. — 4) Yaoi, H., Kyu, K. and Kimura, Y.: Yokohama Med. Bull. 5 : 141, 1954. — 5) Yaoi, H., and Kimura Y.: Yokohama Med. Bull. 5 : 168, 1954. — 6) Yaoi, H., Kimura, Y. and Kyu. K.: Yokohama Med. Bull. 6 : 143, 1955. — 7) Yaoi, H., Kyu, K. and Kimura, Y.: Yokohama Med. Bull. 6 : 334, 1955. — 8) Yaoi, H., Kimura, Y., Nagata, A., Saito, K. and Shibano, N.: Arch. Virusforsch. 6 : 118, 1955. — 9) Cole, L.J., Fishler, M.C., Ellis, M.E. and Bond, V.P.: Proc. Soc. Exp. Biol & Med. 80 : 112, 1952. — 10) Yaoi, H., Kyu, K. and Kimura, Y.: Yokohama Med. Bull. 7 : 195, 1956. — 11) Sato, K., Tsurumi, N. and Murakami, K.: Yokohama Med. Bull. 7 : 207, 1956. — 12) 小宮悦造：改訂「臨床血液学」p. 184, 1951. — 13) Hammett, F.S., Nowrey, J.E. and Müller, J.H.: Jour. Exper. Med., 35 : 173, 1922. — 14) Hammett, F.S. and Nowrey, J.E.: Jour. Exper. Med. 35 : 507, 1922. — 15) Hammett, F. S. Müller, J.H. and Nowrey, J.E.: Jour. Pharma. Exper. Therap. 19 : 337, 1922. — 16) Müller, J.H. and Iszard, M.S.: Am. Jour. Med. Sci. 13 : 364, 1922. — 17) Kast, L., Hilda, M., Croll, M. and Schmitz, W.H.: Jour. Lab. Clin. Med. 7 : 643, 1922. — 18) 大竹，増田：東大物療内科，私信による。— 19) 木林由勝：日本細菌雑誌，12 : 111, 1957. — 20) 綿貫哲郎：日医放誌，14 : 602, 1954. — 21) Trentin, J.J.: Proc. Soc. Exp. Biol & Med. 96 : 139, 1957. — 22) Gowen, J. and Calhoun, M.L.: Jour. Inf. Dis., 73 : 40, 1943. — 23) 石川進，小林和夫：実験動物彙報，3 : 13, 1954. — 24) 友枝哲夫：日内分泌学誌，17 : 83, 1942. — 25) Goldie, H., Jones, A.M., Pyan, H. and Simpson, M.: Science, 119 : 353, 1954. — 26) Patt, H.M., Tyree, E.B., Straube, R.L. and Smith, D.E.: Science, 110 : 213, 1949. — 27) 松岡竜平：日医放誌，17 : 758, 1957. — 28) 島隆允，矢野澳，永江準之介：日医放誌，17 : 949, 1957. — 29) 永井春三，三浦貴士，杉山直，川本滋雄：日医放誌，17 : 1119, 1958. — 30) Rugh and B. Wang H.: Arch. Inst. Physiol. 60 : 535, 1952. — 31) 笈弘毅，杉村隆，吉沢康雄：日医放誌，14 : 309, 1954. — 32) 島隆允，永江準之介：日医放誌，18 : 84, 1958. — 33) Jacobson, L.O.J.: Franklin Inst. 243 : 172, 1944. — 34) Coffin, D.: Manual of Veterinary Clinical path. p. 156, 1953. — 35) Bacq, Z.M.: Acta Radiol. 41 : 47, 1954. — 36) Lorenz, W.: a) Forsch.

Röntgenstr. Beich. Bd. 76 : 70, 1952. b) Strahlenthr. 88 : 190, 1952. — 37) 佐藤寛六 : 未発表. — 38) 鶴見登 : 日医放誌. — 39) 矢追秀武, 矢追

秀昭, 柴野登, 富野一, 中村彌, 小杉緑朗 : 日本細菌学雑誌. 13 : 660, 1958. — 40) 矢追秀武 : 実験医学雑誌, 22 : 1, 1938.

On the Influence of Germanium Dioxide Fluctose Solution or Purified Vaccine Lymph against X-Ray Injury in Mice

Report II : The Toxicity of Germanium Dioxide Fluctose Solution and the Influence of Germanium Dioxide Fluctose Solution upon Peripheral Blood of X-Irradiated Mice. (2)

By

Noboru Tsurumi, M.D.

Institute for Infectious Diseases, University of Tokyo, Laboratory of Smallpox and Other Viral Diseases.

(Director: Assoc. Prof. S. Arakawa)

The results were as follows :

1) Male mice of dd-strain (about 15g) inbred at author's Institute were killed by subcutaneous injection of germanium dioxide fluctose solution (total 50-80 mg germanium dioxide). But male mice of dd-strain (about 20g) were not killed by the same injection (total 50 mg). Moreover, there were little body weight change in the case of subcutaneous injection of 17 mg/cc germanium dioxide fluctose solution daily 0.05 cc each for 10 times and from this result this solution has the least toxicity.

2) LD₅₀ (whole body X-irradiation) of male mice of dd-strain (about 20g) was has been found to be 550 r.

3) As regards the leucocyte count, there exists an average value of 9952 per mm³ and erythrocyte count give an average value of 992×10⁴ per mm³ on 100 male mice of dd-strain.

4) By the subcutaneous injection of 17 mg/cc germanium dioxide fluctose solution or purified vaccine lymph (both drugs 0.05 cc each for 8 times daily), the survival period of the male mice of dd-strain, which whole X-irradiated with 800r are prolonged.

5) Male mice of dd-strain, which received 550r (LD₅₀) total body X-irradiation, were treated with 17 mg/cc germanium dioxide fluctose solution or purified vaccine lymph given daily 0.05 cc each for 8 times. The weight, leucocyte or erythrocyte count and others did not decrease as those of the untreated control and the recovery of the treated groups was more rapid.

6) The subcutaneous injection of 17 mg/cc germanium dioxide fluctose solution or purified vaccine lymph (both drugs 0.05 cc 1 time) before 550r (LD₅₀) whole body X-irradiation had a protective effect.